

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-99348

⑤ Int. Cl.⁴C 07 C 69/732
67/26

識別記号

庁内整理番号
Z-6670-4H
6670-4H

④ 公開 昭和62年(1987)5月8日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑬ 発明の名称 ヒドロキシ脂肪酸類の製造法

⑭ 特 願 昭60-239441

⑮ 出 願 昭60(1985)10月28日

特許法第30条第1項適用 1985年5月31日発行の「Tetrahedron Letters Vol.26, No.19」に発表

⑯ 発 明 者 加 藤 忠 弘 仙台市鶴ヶ谷1-22-3

⑰ 出 願 人 日本油脂株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

明 細 書

1 発 明 の 名 称

ヒドロキシ脂肪酸類の製造法

2 特 許 請 求 の 範 囲

1 不飽和脂肪酸類の二重結合をm-クロル過安息香酸によりエポキシ化し、ついで下記(a)または(b)の工程を行うことを特徴とするヒドロキシ脂肪酸類の製造法。

(a) 酢酸に溶解して酢酸ナトリウムを反応させ、ついでメタノール性水酸化リチウムで処理する。

(b) テトラヒドロフランに溶解してリチウムジイソプロピルアミドで処理する。

3 発 明 の 詳 細 な 説 明

(産業上の利用分野)

本発明は不飽和脂肪酸類から生理活性が認められているヒドロキシ脂肪酸類の製造法に関するものである。

(従来の技術)

ヒドロキシ脂肪酸類のなかにはプロスタグランジン類似の生理活性を示すものがあることは既に知られている。たとえば次のような報文がある。

① Bioorg. Khim.) 第5巻第2号第242~253頁、1979年、には9, 12, 13-トリヒドロキシ-トランス-10, シス-15-オクタデカジエン酸および12, 15, 16-トリヒドロキシ-シス-9, トランス-13-オクタデカジエン酸について記述されている。

② ヒミヤ プリロドニキ-ソエディネ- (Khim. Priir. Soedin.) 1980年、第6号第825~826頁には9, 12, 13-トリヒドロキシ-トランス-10, シス-15-オクタデカジエン酸および9, 10, 13-トリヒドロキシ-トランス-11-オクタデセン酸について記述されている。

③ プランタ メディカ (Planta Med.) 第47巻第1号第17~25頁、1983年、には9, 12, 13-トリヒドロキシ-トランス-10, シ

スー15-オクタデカジエン酸、12, 15, 16-トリヒドロキシ-スー9, トランス-13-オクタデカジエン酸、9, 10, 13-トリヒドロキシ-トランス-11, シス-15-オクタデカジエン酸および12, 13, 16-トリヒドロキシ-スー9, トランス-14-オクタデカジエン酸について記述されている。

これらのヒドロキシ脂肪酸はいずれも植物体に数多くの類縁化合物とともに微量に存在しているので、その抽出、分離、精製に多大の労力を要し、量的にも、價格的には自由に利用することができない状態にある。

そこで、このようなヒドロキシ脂肪酸類を簡便に製造する方法の開発が求められている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

植物体に微量に含有されているプラスチック類似の生理活性を示すヒドロキシ脂肪酸類を簡便な方法により得ようとするものである。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者は、鋭意検討した結果、植物体に存在

ルコールエステルである。

本発明においては、初めに不飽和脂肪酸類の二重結合の1つをm-クロル過安息香酸によりエポキシ化する。このために、まず不飽和脂肪酸類を溶媒に溶解する。この際の溶媒としてはジクロルメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系の溶媒を用いることができ、不飽和脂肪酸類1gに対して1.0~3.0mlを用いる。次に不飽和脂肪酸類とほぼ等モル量の固体状炭酸水素ナトリウムを加える。

別に、m-クロル過安息香酸を溶媒に溶解する。この溶媒としてはジクロルメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系の溶媒を用いることができ、前記の不飽和脂肪酸類を溶解する溶媒と同じものを用いるのが好ましい。m-クロル過安息香酸1gに対して溶媒5~3.0ml、好ましくは1.0~2.0mlを用いる。

不飽和脂肪酸類溶液にm-クロル過安息香酸溶液を0℃にて不飽和脂肪酸類に対してほぼ等モル量のm-クロル過安息香酸となるように添加する。

するプロスタグランジン類似の生理活性を示すヒドロキシ脂肪酸類を、自然界から比較的容易に大量に入手可能でしかも高純度化および精製の容易な不飽和脂肪酸類から得ることに成功し、本発明を完成するにいたつた。

すなわち本発明は、不飽和脂肪酸類の二重結合をm-クロル過安息香酸によりエポキシ化し、ついで下記(a)または(b)の工程を行うことを特徴とするヒドロキシ脂肪酸類の製造法である。

(a) 酢酸に溶解して酢酸ナトリウムを反応させ、ついでメタノール性水酸化リチウムで処理する。

(b) テトラヒドロフランに溶解してリチウムジイソプロピルアミドで処理する。

本発明において出発物質として用いる不飽和脂肪酸類は、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、エルカ酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、クルパノドン酸、ドコサヘキサエン酸などの通常の不飽和脂肪酸またはこれら不飽和脂肪酸のメタノール、エタノール、プロパノールなどの低級ア

ルコールエステルである。

この場合、少量ずつ滴下するのが好ましい。

添加終了後、0℃において約2時間攪拌すると反応が終了する。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液ついで塩化ナトリウム飽和水溶液を用いて洗浄する。

その後、溶媒を留去して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムでクロマト分離を行つて不飽和脂肪酸類のエポキシ化物を得る。

ついで、このエポキシ化物を開環してヒドロキシル基を導入する操作を前記(a)または(b)の工程により行う。(a)の工程はジヒドロキシル化するものであり、(b)の工程はモノヒドロキシル化するものである。

(a)の工程においては、得られたエポキシ化物100mg当り酢酸1~2mlを用いてエポキシ化物を溶解し、酢酸ナトリウムをエポキシ化物に対して過剰に添加して80~85℃で2~3時間反応をする。反応終了後、室温にて水の添加およびジエチルエーテル抽出を行い、ジエチルエーテル層から溶媒留去により粗生成物を得る。この粗生成物

100 ㎖ 当りメタノール 1～2 ml を用いて溶解し、水酸化リチウムのメタノール溶液を粗生成物に対してやや過剰に加えて室温にて 2 時間反応をする。これに水とジエチルエーテルを加え、水層を塩酸で pH 4 に調整してから、ジエチルエーテル抽出、溶媒留去、シリカゲルカラムクロマト精製によりヒドロキシ脂肪酸類を得る。

(b) の工程においては、テトラヒドロフランにジイソプロピルアミンと n-ヘキシルリチウム n-ヘキサン溶液を加えて攪拌してリチウムジイソプロピルアミドを調製する。これに先に得たエポキシ化物を加えて常温で数時間攪拌する。この際にエポキシ化物に対してリチウムジイソプロピルアミドが過剰になるように用いる。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了させ、ジエチルエーテル抽出、溶媒留去、シリカゲルカラムクロマト精製によりヒドロキシ脂肪酸類を得る。

(a) の工程により得られるジヒドロキシ脂肪酸類をジメチルホルムアルデヒド中で、少量のビリジニウムトシラート存在下に、2,2-ジメトキシブ

ロパンによりアセトニドとして 2 個のヒドロキシル基を保護する。その後、さらに本発明の m-クロル過安息香酸によるエポキシ化ならびに (a) または (b) の工程によるヒドロキシル化を行うことができる。このようにエポキシ化とヒドロキシル化の組合せによつて、生成物のヒドロキシル基の数および二重結合の数を自由にコントロールすることが可能である。

(発明の効果)

本発明の方法により、不飽和脂肪酸類からプロスタグランジン類似の生理活性を示すヒドロキシ脂肪酸類を簡便にしかも大量に製造することができる。

本発明の製造法により得られるヒドロキシ脂肪酸類は、プロスタグランジン様活性を有する医薬品、イモチ菌の発芽阻止剤としての農業などの幅広い分野において用いることができる。

(実施例 1)

本発明を実施例により説明する。

実施例 1

(1) 式化合物が 2.3 g 得られた。

(1) 式化合物 1.65 g (0.005 モル) を酢酸 25 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 3.43 g (0.042 モル) を加えて 80℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、常温に下げて水 500 ml を加えてからジエチルエーテル 300 ml を用いて 2 回抽出した。ジエチルエーテル層を炭酸ナトリウム飽和水溶液 100 ml を用いて 3 回洗浄した後、溶媒留去してメタノール 30 ml に溶解し、0.5 N 水酸化リチウムメタノール溶液 15 ml (0.0075 モル) を加え、常温で 2 時間保持した。その後、水を 500 ml 加え、水層を 2 N 塩酸で pH = 4 に調整した。ジエチルエーテル 300 ml を用いて抽出を行つた後溶媒留去し、先のカラムと同じシリカゲル 10 g を充填した径 16 mm × 長さ 500 mm のカラムで n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 の混合溶媒 2000 ml を用いて精製した。

無色油状物質が 1.54 g 得られ、その分析値は、

¹H-NMR (δ (CDCl₃), ppm) :

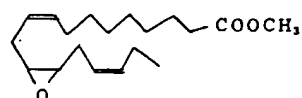
4.01 (1H, dd, 5.6, 5.6 Hz, 12H)

α-リノレン酸メチル 12.7 g (0.044 モル) をジクロルメタン 80 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 4.2 g (0.05 モル) を加えた。これに m-クロル過安息香酸 8.25 g (0.05 モル) を溶解しているジクロルメタン 150 ml を 0℃ にて 0.5 時間かけて滴下した。滴下終了後 0℃ で 1 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および塩化ナトリウム飽和水溶液を各々 200 ml ずつ用いて洗浄した。溶媒を留去して得られた粗生成物を下記条件でカラムクロマト分離を行つた。

カラム シリカゲル (メルク社製クロマト用シリカゲル 70～230 メッシュ 50 g) を充填した径 30 mm × 高さ 700 mm のカラム

溶媒 n-ヘキサン：ジエチルエーテル：酢酸エチル = 20 : 1 : 0、10 : 0 : 1、5 : 0 : 1 の混合物を各々 300 ml ずつ順次使用。

流出速度 3～5 ml/分、温度 20℃

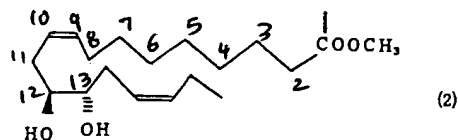


(1)

3.62 (1H, dt, 7.6, 5.6 Hz, 13H)

^{13}C -NMR: 表1のとおり

であり、(2)式の構造であつた。



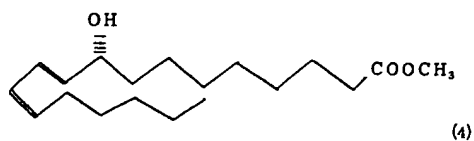
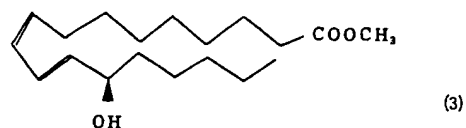
実施例2

実施例1と同様にしてリノール酸メチルをm-クロロ過安息香酸で処理して得たエポキシリノール酸メチル412mg(0.0013モル)をメタノール5mlに溶解し、2N水酸化カリウムメタノール溶液2mlを加えて常温で1夜攪拌する。反応終了後、反応液をジエチルエーテル100mlで分液ロートに移し、水200mlを加えて塩酸でpH=4にしてからジエチルエーテル300mlで抽出した。抽出液の溶媒を留去し、シリカゲルカラム(メルク社製シリカゲル(70~230メッシュ)50gを充填した径30mm×長さ700mm)でn-ヘキサン:酢酸エチル=2:1の混合溶媒500

mlを用いて精製して無色油状物質371mgを得た。

テトラヒドロフラン20mlにジイソプロピルアミン1.2mlとn-ブチルリチウム1.5モルn-ヘキサン溶液4ml(0.006モル)を加えて常温で30分間攪拌してリチウムジイソプロピルアミドを調製した。これに上記で得た無色油状物質371mgの10mlテトラヒドロフラン溶液を加えて常温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液30mlを加えて反応を終了させ、ジエチルエーテル100mlと飽和塩化アンモニウム水溶液200mlを加えてジエチルエーテル抽出した。ジエチルエーテル溶液を5mlに濃縮後、ジアゾメタンの2.5モルジエチルエーテル溶液2ml(0.005モル)を加えて0℃で10分間放置した。ジエチルエーテル留去後、シリカゲルカラム(メルク社製シリカゲル(70~230メッシュ)50gを充填した径30mm×長さ700mm)でn-ヘキサン:酢酸エチル=3:1の混合溶媒500mlを用いて精製して下記(3)式化合物と(4)式化合物を合せて309mg得た。

^1H -NMR(δ (CDCl_3)ppm)は(3)式化合物が3.67(1H, dd, 6.0, 6.0 Hz, 13H)であり、(4)式化合物が4.12(1H, dt, 12.3, 6.0 Hz, 9H)であつた。また、 ^{13}C -NMRは表1にまとめて示したとおりであつた。



実施例3

実施例1で得た(2)式化合物676mg(0.002モル)をジメチルホルムアミド3mlに溶解し、2-ジメトキシプロパン5mlとビリジニウムトシラート10mgの存在下に常温で2.5時間攪拌した。反応終了後、シリカゲルカラム(メルク社製シリ

カゲル(70~230メッシュ)30gを充填した径30mm×長さ500mm)でn-ヘキサン:酢酸エチル=10:1の混合溶媒500mlを用いて精製して無色油状物質742mgを得た。

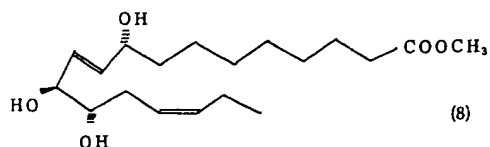
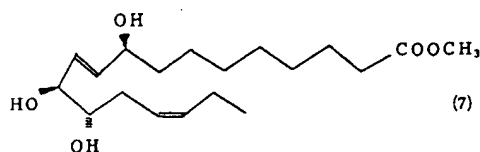
この無色油状物質をジクロロメタン20mlに溶解し、m-クロロ過安息香酸450mg(0.0026モル)と炭酸水素ナトリウム250mg(0.003モル)を加えて常温で4時間攪拌した。反応終了後ジクロロメタン500mlを加え、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液と塩化ナトリウム飽和水溶液を各々200ml用いて洗浄した。ジクロロメタン溶液を溶媒留去してシリカゲルカラム(メルク社製シリカゲル(70~230メッシュ)45gを充填した径30mm×長さ700mm)でn-ヘキサン:酢酸エチル=7:1の混合溶媒500mlを用いて精製した。

得られた油状物424mgをメタノール5mlに溶解し、2N水酸化カリウムメタノール溶液2ml(0.004モル)を加え、常温で1晩攪拌した。その後、反応液をジエチルエーテル100mlで分液

ロートに移し、さらに水200 mlを加えて塩酸で pH = 4 にした後ジエチルエーテル300 mlで抽出した。ジエチルエーテル留去して得た粗生成物をシリカゲルカラム(メルク社製シリカゲル(70~230メッシュ)50 gを充填した径30 mm×長さ700 mm)でn-ヘキサン:酢酸エチル=3:2の混合溶媒500 mlを用いた精製により無色油状物375 mgを得た。

テトラヒドロフラン20 mlにジイソプロピルアミン1.2 mlとn-ブチルリチウム1.5モルn-ヘキサン溶液4 ml(0.006モル)を加えて常温で30分間攪拌してリチウムイソプロピルアミドを調製した。これに上記で得た無色油状物375 mgの10 mlテトラヒドロフラン溶液を加えて常温で4時間攪拌した。ジエチルエーテル100 mlと飽和塩化アンモニウム水溶液200 mlを加えてジエチルエーテル抽出した。ジエチルエーテル溶液を5 mlに濃縮後、ジアゾメタンの25モルジエチルエーテル溶液2 ml(0.005モル)を加えて0℃で10分間放置した。ジエチルエーテル留去後、

ゲル(70~230メッシュ)20 gを充填した径20 mm×長さ700 mm)でジクロロメタン:メタノール=20:1の混合溶媒500 mlを用いて精製して下記(7)式化合物83 mgと(8)式化合物142 mgが得られた。



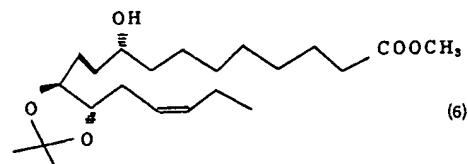
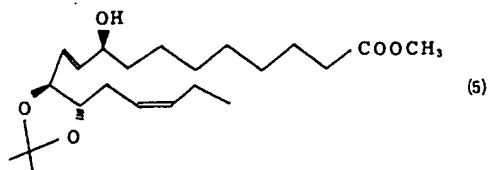
得られた(7)式化合物の分析値は

$^1\text{H-NMR}$ (δ (CDCl₃) ppm):

4.15 (1H, dd, 6.0, 6.0 Hz, 9H)
4.06 (1H, dd, 5.6, 5.6 Hz, 12H)
3.74 (1H, dt, 7.6, 5.6 Hz, 13H)

$^{13}\text{C-NMR}$: 表1のとおり

シリカゲルカラム(メルク社製シリカゲル(70~230メッシュ)50 gを充填した径30 mm×長さ700 mm)でn-ヘキサン:酢酸エチル=3:1の混合溶媒1000 mlを用いて精製して下記(5)式化合物105 mgと(6)式化合物202 mgを得た。



この各々の化合物をメタノール3 mlに溶解し、パラトルエンスルホン酸(5 mg)を加えて常温にて3時間攪拌した。その後、反応液をジクロロメタン100 mlで分液ロートに移し、塩化ナトリウム飽和水溶液で3回洗浄した。溶媒留去して得た粗生成物をシリカゲルカラム(メルク社製シリカ

であり、(8)式化合物の分析値は

$^1\text{H-NMR}$ (δ (CDCl₃) ppm):

4.15 (1H, dt, 12.1, 6.0 Hz, 9H)
4.06 (1H, dd, 5.6, 5.6 Hz, 12H)
3.74 (1H, dt, 7.6, 5.6 Hz, 13H)

$^{13}\text{C-NMR}$: 表1のとおり

であつた。

表1 ^{13}C -NMR スペクトル

炭素原子	化 合 物			
	実施例1	実施例2		実施例3
	(2)	(3)	(4)	(7), (8)
1	174.0	173.8	174.0	174.3
2	34.0	34.0	34.5	34.0
3	24.9	24.8	24.5	24.8
4	28.5	28.5	29.0	29.2
5	28.8	28.8	28.5	29.1
6	29.0	28.9	29.0	29.0
7	27.3	25.9	26.5	25.3
8	30.1	32.7	31.0	37.0
9	125.1	126.0	73.3	71.9
10	124.6	125.5	133.3	135.8
11	33.0	135.4	135.0	134.6
12	75.1	134.6	125.5	74.4
13	74.6	72.2	126.1	74.4
14	30.5	31.5	30.9	30.9
15	129.3	20.5	20.2	129.5
16	125.5	20.0	20.5	124.1
17	20.7	21.1	20.2	20.7
18	15.0	15.1	14.8	14.1

特許出願人 日本油脂株式会社